Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Doppelblindstudie zum Vergleich der analgetischen Wirksamkeit von Zomepirac 50 mg, Zomepirac 100 mg und Pentazocin 50 mg Kapseln an Patienten mit postoperativen Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dr. med. Rainer Börsting
aus Ahaus

1984

UNIV.
LEIDEN
LAB.

Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Doppelblindstudie zum Vergleich der analgetischen Wirksamkeit von Zomepirac 50 mg, Zomepirac 100 mg und Pentazocin 50 mg Kapseln an Patienten mit postoperativen Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Dr. med. Rainer Börsting
aus Ahaus

1984

Dekan: Prof. Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle
2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. F. Schumm

Für Anne

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Zomepirac - Pharmakologie, Toxikologie
3. Material und Methodik
   3.1. Studienziel
   3.2. Patientenkollektiv
   3.3. Durchführung der Studie
   3.4. Datenerfassung
   3.5. Statistische Methoden
4. Ergebnisse
   4.1. Patientenkollektiv
   4.2. Anamnestische Daten
   4.3. Zusatzmedikation
   4.4. Vitalfunktionen
   4.5. Laborwerte
   4.6. Schmerzintensität, -abnahme, Eignungsbeurteilung
   4.7. Wirksamkeit und Verträglichkeit
   4.8. Nebenwirkungen
   4.9. Behandlungsabbruch
5. Diskussion
   5.1. Anamnestische Daten und Patientenkollektiv
   5.2. Zusatzmedikation, Laborwerte, Vitalfunktionen
   5.3. Schmerzintensität, -abnahme, Wirksamkeit
   5.4. Verträglichkeit und Eignungsbeurteilung
   5.5. Behandlungsabbruch, Nebenwirkumgen, Wirkungs-
        mechanismus
6. Zusammenfassung
7. Dankvermerk
8. Literaturverzeichnis
9. Lebenslauf

1. Einleitung

Schmerz ist eine Erfahrung, die wohl jeder Mensch kennt und häufig der Grund für den Patienten - den "Leidenden" im Sinne des Wortes - ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Aufgrund der großen klinischen Bedeutung ist die Schmerzgrundlagenforschung in den letzten zehn Jahren auch auf pharmakologischem Gebiet erheblich intensiviert worden.

Bisher standen zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen Pharmaka besonders aus der Gruppe der Morphinagonisten und Antagonisten oder der antipyretischen Analgetika zur Verfügung. Unerwünschte Nebenwirkungen limitierten mitunter deren Anwendung, so daß die Verordnung anderer Substanzen möglichst von Monoanalgetika nötig wird.

Ungefährlichkeit im Hinblick auf Suchtbildung, Gewöhnung oder cerebrale Beeinträchtigung des Patienten, kombiniert mit guter Verträglichkeit und großer therapeutischer Breite sind die wichtigsten Anforderungen, welche an das Analgetikum zu stellen sind.

Im Rahmen eines großangelegten pharmakologischen Suchprogrammes, das der Entwicklung neuer Analgetika mit der Wirksamkeit der Opiate jedoch ohne deren Nebenwirkungen dienen sollte, wurde 1969 Zomepirac synthetisiert.

Die Substanz erwies sich unter vielen Analogen in den präklinischen Tests als ausgesprochen wirksam mit großer therapeutischer Breite (Stewart 1980).

In der klinischen Erprobungsphase wurden diese Ergebnisse durch Tests mit Einzelgaben, durch Studien mit Mehrfachga-

ben, sowie Langzeit- und Feldstudien an unterschiedlichen Patientenkollektiven bestätigt (Stewart 1980, Meissner 1981).

Diese randomisierte Doppelblindstudie sollte ein Beitrag zur Profilierung und Positionierung des Zomepirac sein.

2. Zomepirac - Pharmakologie und Toxikologie

Zomepirac, ein Pyrrolderivat, ist chemisch nicht verwandt mit Narkotika, Narkotikaantagonisten oder Salicylaten.

Nach oraler Gabe wird Zomepirac schnell und vollständig resorbiert, seine Halbwertszeit beträgt initial eine Stunde, terminal vier Stunden. Zomepirac wird zu fast 99% an humanes Plasmaprotein gebunden, ohne z.B. mit dem Antikoagulans Warfarin zu interferieren (Minn et al. 1980, Muschek 1982).

Zomepirac wird nach Hydroxylierung oder Glukuronidierung in der Leber überwiegend renal eliminiert: 90% innerhalb von 24 Stunden, 95% innerhalb von 72 Stunden, davon 5% als unverändertes Molekül.

Tests in vivo und in vitro ergaben bisher keinen Anhalt für Bindungen an Opiatrezeptoren. Die analgetische Wirkung konnte durch Naloxon nicht antagonisiert werden. Entzugserscheinungen wurden im Tierversuch nicht beobachtet (Pruss et al. 1980).

Die Thrombocytenaggregation wird reversibel und kurzzeitig gehemmt (Mielke et al. 1980).

Die ulzerogene Potenz ist deutlich geringer als die des Indometazin (Klinische Dokumentation Cilag 1981).

Es bestehen antipyretische, antiphlogistische und antiödematöse Zusatzwirkungen.

Die akute Toxizität ergab im Tierversuch an Mäusen, Affen und Hunden unterschiedliche LD_{50} für jede Spezies (30 - 900 mg/kg Körpergewicht).

Hinweise auf teratogene oder mutagene Wirkungen ergaben sich im Tierversuch nicht.

Pentazocin
ist ein partieller Opiatantagonist mit einem im Vergleich zum Morphin deutlich geringeren Sucht- und Gewöhnungspo - tential. Die orale Wirksamkeit beträgt ca. 40% der intravenösen, es besitzt bei parenteraler Applikation ca. 50% der Wirkung des Morphin, die Wirkdauer wird mit zwei bis vier Stunden angegeben.

Der atemdepressive Effekt entspricht bei äquianalgetischer Dosierung dem des Morphin. Pentazocin führt zur Steigerung von Blutdruck und Herzfrequenz.

Spasmogene Effekte im Magen- Darmtrakt sind wesentlich geringer als beim Morphin (Kuschinsky 1974, Habermann 1975, Schrör 1980).

3. Material und Methodik

3.1. Studienziel

In dieser randomisierten Doppelblindstudie sollte durch wiederholte Gaben von Zomepirac in den Dosierungen von 50 und 100 mg im Vergleich zu Pentazocin 50 mg an Patienten mit postoperativen Schmerzen ein Beitrag zur umfassenden Profilierung und Positionierung der Substanz geleistet werden.

3.2. Patientenkollektiv

An dieser Studie nahmen 25 hospitalisierte Patienten pro Gruppe mit einem Mindestalter von 12 Jahren teil, bei denen Schmerzen nach Operationen im Kiefer- Gesichtsbereich oder Tumorschmerzen vorlagen. Die Patienten waren kooperativ, informiert, für perorale Behandlung geeignet, mit der Therapie einverstanden und vertrugen die Testmedikation.

Folgende Ausschlußkriterien wurden festgelegt:

- Schwangere, Gebährfähige, welche keine allgemein anerkannte, wirksame Antikonzeption vornehmen und Laktierende
- Patienten mit anamnestisch bekannten, bzw. manifesten, erheblichen renalen oder hepatischen Krankheiten, Krampfkrankheiten oder aktiven gastrointestinalen Ulzera
- Patienten mit bekannter Allergie gegen die Testsubstanzen
- Patienten, welche auf Acetylsalizylsäure oder nicht steroidale Analgetika und Antirheumatika mit Asthma, Rhinitis oder Urtikaria reagieren

- Patienten, welche Medikamente benötigen, die mit den Testsubstanzen interferieren konnten
- Patienten, welche Narkotika benötigen oder, welche an medikamentenbedingter Sucht und Gewöhnung leiden.

Zur Auswertung kamen 74 Fallberichte.

3.3. Durchführung der Studie

Während der letzten vier Stunden vor Prüfbeginn erhielten die Patienten keine Analgetika. Während der Prüfdauer wurden außer der Testmedikation keine weiteren Analgetika verabreicht.

Mit der Behandlung der Patienten wurde erst begonnen, wenn der Patient über Schmerzen klagte, welche den Einsatz einer peroralen Medikation nötig machte. Die Applikation erfolgte in der Regel durch die Stationsschwester.

Die Dauer der Behandlung war auf maximal sieben Tage angesetzt. Innerhalb von 24 Stunden wurden höchstens sechs Einzeldosen eingenommen, wobei in der Regel ein Intervall von vier Stunden zwischen den einzelnen Applikationen lag.

Die Untersuchung wurde abgebrochen, wenn unangenehme Nebenwirkungen oder unzureichende Analgesie beklagt wurden. Zusätzliche medikamentöse Behandlung war erlaubt, wenn sie nicht die Wirkung der Prüfmedikation beeinflußte.

3.4. Datenerfassung

Bei der Aufnahme der Patienten in die Studie wurden zunächst die anamnestischen Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Diagnose, Operationsart, Vorbehandlung mit Analgetika, frühere und gegenwärtige Krankheiten

sowie nichtanalgetische Zusatzmedikation festgehalten.

Vor sowie an jedem Tag der Prüfung wurden der Blutdruck, die Puls- und Atemfrequenz gemessen. Zu Prüfbeginn und Prüfende wurden Blut- und Urinuntersuchungen im Labor durchgeführt. Bei Prüfungsabbruch bzw. Prüfungsende waren der Grund sowie die Anzahl der nicht verbrauchten Kapseln anzugeben. Zum Abschluß der Studie bewertete der jeweilige Prüfarzt die analgetische Wirkung und Verträglichkeit des betreffenden Präparates und gab ein Gesamturteil ab. Die Bewertungsstufen waren "schlecht", "mäßig", "gut" und "sehr gut".

Auf einem separaten Bogen hatten die Patienten an jedem Behandlungstag die Uhrzeit der Medikamenteneinnahme, die Schmerzintensität vor der Medikation ("leicht", "mäßig stark", "stark"), die größte Schmerzabnahme innerhalb von vier Stunden ("keine", "gering", "mäßig", "stark", "vollständig") sowie die Beurteilung der eingenommenen Dosis ("schlecht", "mäßig", "gut", "sehr gut") einzutragen.

Nach Abschluß der Behandlung hatte der Patient das Medikament als Schmerzmittel zu beurteilen, die Bewertungsstufen waren "schlecht", "mäßig", "gut", "sehr gut".

3.5. Statistische Methoden

Für den Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich Alter, Körpergröße und -gewicht wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Die Geschlechtsverteilung der Patienten wurde mit dem Chi-Quadrat Test geprüft.

Für den Vergleich der Blutdruckwerte, der Puls- und Atemfrequenz wurde der Kruskall-Wallis Test herangezogen, der auch zum Vergleich der Schmerzintensität vor der Medikamenteneinnahme, der Schmerzabnahme, der Eignungsbeurteilung

und der eingenommenen Dosis pro Tag benutzt wurde.

Zum Vergleich der Beurteilung der analgetischen Wirkung, der Verträglichkeit und der Gesamtbeurteilung durch den Arzt, sowie der Abschlußbeurteilung durch die Patienten kam wieder der Chi-Quadrat Test zur Anwendung.

Die Ergebnisse der Labortests vor Beginn und nach Ende der Behandlung wurden mit dem T-Test untersucht.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Von den insgesamt teilnehmenden 75 Patienten wurden 74 Fallberichte ausgewertet, da in einem Fall Analgetikaabusus betrieben worden war.

4.2. Anamnestische Daten

Das Durchschnittsalter lag bei 41 Jahren in der Zomepirac 50 mg Gruppe, bei 43,4 Jahren in der Zomepirac 100 mg Gruppe und bei 44 Jahren in der Pentazocin 50 mg Gruppe. Eine Varianzanalyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten.

Es nahmen erheblich mehr männliche (80%) als weibliche (20%) Patienten an der Studie teil, jedoch war die Verteilung in den Behandlungsgruppen statistisch nicht sig - nifikant voneinander verschieden.

Die mittlere Körpergröße der Patienten war 171,0 cm in der Zomepirac 50 mg Gruppe, 168,7 cm in der Zomepirac 100 mg

Gruppe und 171,7 cm in der Pentazocin 50 mg Gruppe. Die Mittelwerte des Körpergewichts waren entsprechend 70,0 kg, 69,1 kg, 67,2 kg.

Für diese Parameter ergab die Varianzanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der überwiegenden Anzahl der Fälle handelte es sich um postoperative Schmerzen, nur etwa ein Fünftel war tumormitbedingt.

Analgetisch vorbehandelt waren sechs Patienten der Zomepirac 50 mg Gruppe, sieben der Zomepirac 100 mg Gruppe, dreizehn der Pentazocin 50 mg Gruppe.

Die wichtigsten demographischen Daten zeigt Tabelle 1 Seite 10.

4.3. Zusatzmedikation

In der Zomepirac 50 mg Gruppe waren 22, in der Zomepirac 100 mg Gruppe 23 und in der Pentazocin 50 mg Gruppe 21 Patienten zusätzlich behandelt worden. In der Regel handelte es sich um perioperative Infektions-, Thrombose-, Ulcus- und Pneumonieprophylaxe oder um Medikamente auf die die Patienten alio loco eingestellt waren.

4.4. Vitalfunktionen

Vor und an jedem Tag während der Prüfung wurden Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz der Patienten gemessen. Für alle Parameter bestand weder vor noch während der Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven.

Tab. 1

Demographische Daten: Mittelwerte der Größe, des Gewichts, des Alters
Geschlechtsverteilung

	Anzahl der Patienten	Geschlecht ♂ / ♀	Alter	Gewicht (kg)	Größe (cm)
ZOMEPIRAC 50 mg	25	21 / 4	41	70	171
ZOMEPIRAC 100 mg	24	19 / 5	43,4	69,1	168,7
PENTAZOCIN 50 mg	25	19 / 6	44	67,2	171,7

4.5. Laborwerte

In allen drei Behandlungsgruppen lagen statistisch signifikante Unterschiede für Hämoglobin und Hämatokrit vor. Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich für Monocyten und Gesamtbilirubin in der Zomepirac 100 mg Gruppe und für Gesamteiweiß in der Pentazocin 50 mg Gruppe. Die Unterschiede sind jedoch von keiner klinischen Relevanz, da die Mittelwerte der Ergebnisse der Blutuntersuchungen alle innerhalb der Normbereiche lagen. Auf die statistische Auswertung der Ergebnisse der Urin- und Stuhluntersuchungen wurde wegen der geringen Häufigkeit positiver Ergebnisse verzichtet.

4.6. Schmerzintensität, Schmerzabnahme, Eignungsbeurteilung

Vor Beginn der Studie klagten 41 (55%) der Patienten über starke und 33 (45%) der Patienten über mäßig starke Schmerzen. Die Häufigkeitsverteilung ist aus Tabelle 2 Seite 12 ersichtlich. Der Chi-Quadrat Test zeigt, daß eine homogene Verteilung in den Behandlungsgruppen vorlag.

Tabelle 3 Seite 13 zeigt die mittlere eingenommene Dosis für Tag eins bis fünf der Behandlung. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor (Kruskal-Wallis Test).

Für jeden Patienten wurden die Durchschnittswerte der Schmerzintensität, der größten Schmerzabnahme innerhalb von vier Stunden und der Eignungsbeurteilung je Behandlungstag für die eingenommene Dosis errechnet und daraus der Mittelwert über alle Patienten gebildet. Tabelle 4 Seite 14 zeigt die Werte für die Schmerzintensität an Behandlungstag eins bis fünf. Der Kruskal-Wallis Test ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

Tab. 2

Anfangsschmerzintensität der Patienten vor Beginn der Studie

	mässig stark	stark	total
ZOMEPIRAC 50 mg	10	15	25
ZOMEPIRAC 100 mg	12	12	24
PENTAZOCIN 50 mg	11	14	25

Tab. 3
Mittlere eingenommene Dosis (durchschnittliche Anzahl der Kapseln pro Tag)

	Tag 1.		Tag 2.		Tag 3.		Tag 4.		Tag 5.	
	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.
ZOMEPIRAC 50 mg	2,5	25	2,7	24	2,3	22	2,4	16	2,4	10
ZOMEPIRAC 100 mg	2,5	24	2,9	22	2,6	20	2,4	17	2,6	12
PENTAZOCIN 50 mg	2,3	25	2,8	20	2,4	16	3,5	8	3,3	6

Tab. 4

Mittelwerte der Schmerzintensität vor Medikamenteneinnahme

	Tag 1		Tag 2.		Tag 3.		Tag 4.		Tag 5.	
	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.
ZOMEPIRAC 50 mg	2,5	25	2,2	24	2,0	22	2,2	16	2,0	10
ZOMEPIRAC 100 mg	2,4	24	2,1	22	1,9	20	2,0	17	2,2	12
PENTAZOCIN 50 mg	2,5	25	2,3	20	2,3	16	2,5	8	2,7	6

Tab. 5
Mittelwerte der größten Schmerzabnahme innerhalb von vier Stunden

	Tag 1.		Tag 2.		Tag 3.		Tag 4.		Tag 5.	
	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.
ZOMEPIRAC 50 mg	3,8	25	4,0	24	4,2	22	4,4	16	4,6	10
ZOMEPIRAC 100 mg	3,7	24	4,2	22	4,4	20	4,4	17	4,1	12
PENTAZOCIN 50 mg	3,3	25	3,7	20	4,2	16	3,8	8	3,8	6

Kollektiven. Tabelle 5 Seite 15 zeigt die Mittelwerte der größten Schmerzabnahme innerhalb von vier Stunden nach Einnahme jeder Dosis. Die Schmerzabnahme war bei den mit Pentazocin 50 mg behandelten Patienten in den meisten Fällen geringer als bei den Patienten der Zomepirac 50 und 100 mg Gruppen, jedoch ergaben sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede (Kruskal-Wallis Test). Tabelle 6 Seite 17 zeigt die Beurteilung der eingenommenen Dosis. Pentazocin war am 1. und 2. Behandlungstag weniger gut als Zomepirac 50 und 100 mg eingestuft worden, doch weder an diesen noch an den folgenden Tagen waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (Kruskal- Wallis Test) .

4.7. Wirksamkeit und Verträglichkeit

Die Prüfärzte gaben häufiger bei den mit Zomepirac 50 und 100 mg behandelten Patienten ein gutes und sehr gutes Gesamturteil hinsichtlich analgetischer Wirksamkeit und Verträglichkeit ab als bei den Patienten, die mit Pentazocin 50 mg Kapseln behandelt waren (s. Abb. 1 Seite 18). Nach Durchführung des Chi-Quadrat Testes läßt sich jedoch für keinen Parameter eine Abhängigkeit von der Behandlung nachweisen. In der Beurteilung der Patienten schneiden die drei Behandlungsformen gleich gut ab.

4.8. Nebenwirkungen

Von drei Patienten der Zomepirac 50 mg Gruppe, sechs Patienten der Zomepirac 100 mg Gruppe und sieben Patienten der Pentazocin 50 mg Gruppe wurden Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit des Vorkommens von Nebenwirkungen war jedoch statistisch nicht signifikant abhängig von der Behandlung (Chi-Quadrat Test).

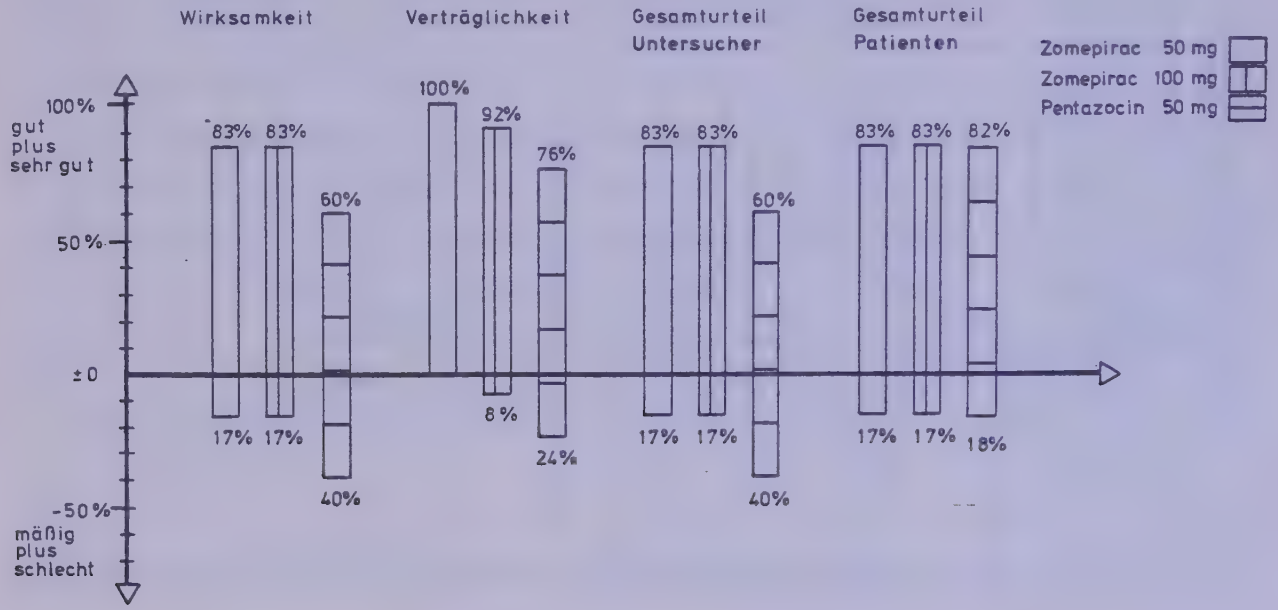
Tab. 6

Mittelwerte der Beurteilung der Eignung der eingenommenen Dosis durch die Patienten

	Tag 1.		Tag 2.		Tag 3.		Tag 4.		Tag 5.	
	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.	Mittelwert	Anzahl Pat.
ZOMEPIRAC 50 mg	3,0	25	3,2	24	3,2	22	3,3	16	3,4	10
ZOMEPIRAC 100 mg	3,1	24	3,4	22	3,4	20	3,5	17	3,3	12
PENTAZOCIN 50 mg	2,5	24	2,9	19	3,3	16	3,2	8	3,2	6

Abb. 1

Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit, Verträglichkeit, Gesamturteil durch die Unter - sucher und Abschlußurteil der Patienten mit "gut","sehr gut" (positive Werte) und "mäßig" und "schlecht" (negative Werte)



4.9. Behandlungsabbruch

In den meisten Fällen, in denen nicht die volle Prüfdauer erreicht wurde, war eine analgetische Behandlung nicht mehr erforderlich.

In zwei Fällen der Zomepirac 50 mg Gruppe, einem Fall der Zomepirac 100 mg Gruppe und in fünf Fällen der Pentazocin 50 mg Gruppe wurde die Behandlung wegen ungenügender analgetischer Wirkung abgebrochen.

Nebenwirkungen waren bei einem mit Zomepirac 50 mg, bei zwei mit Zomepirac 100 mg und bei fünf mit Pentazocin 50 mg behandelten Patienten Grund für den Behandlungsabbruch.

5. Diskussion

Die drei Patientenkollektive unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der wesentlichen demographischen Daten, der Geschlechtsverteilung und der Anzahl der teilnehmenden Probanden, so daß die ermittelten Ergebnisse nach statistischen Methoden verarbeitet werden konnten (Lasagna 1980). Die wichtigsten Daten zeigt Tabelle 1 Seite 10.

5.1. Zusatzmedikation, Vitalfunktionen, Laborwerte

Operationen im Kiefer- Gesichtsbereich erfordern neben den aus der Allgemeinchirurgie bekannten Maßnahmen zur perioperativen Verhütung von Thrombosen, Pneumonien und Geschwürsbildung im Magen- Darmtrakt darüber hinaus eine Infektionsprophylaxe. Die zu diesem Zweck applizierten Medikamente sind bekannt dafür, keine Wechselwirkungen mit Pharmaka aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika und Analgetika zu besitzen. Interferenzen mit Antihypertensiva,Spironolacton, Corticosteroiden, Cumarinen und Sulfonylharnstoffen wurden nicht beobachtet (Minn et al. 1980, Klinische Dokumentation Cilag 1981).

Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz zeigten keine Veränderung in Abhängigkeit von der Analgetikatherapie. Eine atemdepressive Wirkung des Pentazocin wurde nicht gefunden, möglicherweise wegen der relativ niedrigen Dosierung (im Mittel 2,8 Kapseln pro die) oder der Tatsache, daß der atemdepressive Effekt durch eine postoperativ bestehende Beschleunigung der Atmung kompensiert wurde (Beaver 1981) oder wegen der kurzen Behandlungsdauer (am vierten Behandlungstag benötigten noch 30% der Patienten Analgetika.

Die prae- und postoperativen Blutdruckwerte zeigten keine signifikanten Differenzen, wohl aus dem Grunde, weil die

Mehrzahl der Patienten Bettruhe einhielt, die Operation selbst so schnell und atraumatisch wie möglich durchgeführt wurde und intraoperative Blutverluste durch intraoperative Infusionstherapie sofort kompensiert wurde.

Obwohl die Ergebnisse der Laboruntersuchungen zu Beginn und Ende der Studie zum Teil signifikante Unterschiede zeigten, sind sie klinisch irrelevant, da die Schwankungen sich im Rahmen der Normalbereiche abspielten. Das Absinken von Hämoglobin und Hämatokrit lässt sich am ehesten durch intraoperativen Blutverlust erklären. Auf andere signifikant variierende Werte haben derartig viele Faktoren wie z.B. Grunderkrankung, Zusatzmedikation etc. Einfluß, daß der Stellenwert der Analgetika schwer zu beurteilen wäre.

Langzeitstudien mit Zomepirac durch Honig 1980 und Johnson 1980 ergaben keine klinisch relevanten Veränderungen der untersuchten Parameter.

Bei Eingriffen im Kiefer- Gesichtsbereich gelangt häufig Blut in den Magen- Darmtrakt. Untersuchungen zur Stärke der Ulcerogenität des Zomepirac im Gastro- Intestinaltrakt durch den Nachweis von occultem Blut im Stuhl mittels des "Haemoccult Tests" waren deshalb nicht sinnvoll. An anderer Stelle wurde aber der Nachweis erbracht, daß Zomepirac deutlich weniger ulcerogen ist als Acetylsalicylsäure oder Indometacin (Johnson 1980, Klinische Dokumentation Cilag 1981).

5.2. Schmerzintensität, Schmerzabnahme, Wirksamkeit

Tabelle 2 zeigt die homogene Verteilung der Schmerzintensität innerhalb der drei Patientenkollektive, so daß statistische Vergleiche möglich sind (s.Seite 12).

Die Mittelwerte der durchschnittlich pro Tag eingenommenen

Kapseln waren bei den mit Pentazocin behandelten Patienten am vierten und fünften Behandlungstag um fast eine ganze Dosiseinheit höher (s. Tab 3 Seite 13), gleichzeitig war die Schmerzintensität größer (s. Tab. 4 Seite 14). Beide Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die Mehreinnahme von Pentazocin könnte zwar durch euphorisierende Nebenwirkungen bedingt sein, dagegen spricht jedoch, daß Pentazocin in höheren Dosen eher dysphorisiert (Schrör 1980). Ist aber die Wirksamkeit des Zomepirac dem Pentazocin an Stärke und Dauer überlegen, nehmen die Patienten weniger Zomepirac ein und geben eine geringere Schmerz Intensität an. Diese Interpretation deckt sich mit vielen Einzeldosis-Untersuchungen zum Wirkungsvergleich (Forrest 1980, Wallenstein 1980, Stambough 1980).

Die Tatsache, daß die Schmerzabnahme innerhalb von vier Stunden bei den mit Zomepirac behandelten Patienten grösser war, könnte durch eine stärkere und auch schneller einsetzende Wirkung erklärt werden (s. Tab. 5 Seite 15). Dafür sprechen Untersuchungen zur Pharmakokinetik. So fand Muschek 1980 und 1982 beim Zomepirac einen Gipfel der Plasmakonzentration schon nach 60 Minuten.

Die Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit der Substanzen durch die drei Prüfärzte zeigt das gleiche Ergebnis : Zomepirac wird klinisch besser bewertet als Pentazocin (s. Abb. 1 Seite 18).

5.3. Verträglichkeit, Eignungsbeurteilung

Die Art und Schwere der Neben- und Wechselwirkungen entscheiden neben der Wirksamkeit darüber, ob ein neues Medikament angenommen wird.

Die Behandlung mit Zomepirac ist in beiden Dosierungen besser verträglich, was auch in anderen Studien unter ähnlichen Versuchsbedingungen bestätigt wird (Klinische Dokumentation Cilag 1981, de Andrade 1980, Feldmeier 1982).

Als Synthese aus der Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Eignungsbeurteilung durch Untersucher und Patienten gesehen werden (s. Abb. 1 Seite 18).

Von den Untersuchern wird Zomepirac in beiden Dosierungen dem Pentazocin vorgezogen. 83% der mit Zomepirac 50 und 100 mg behandelten Patienten hielten sie für "gut" und "sehr gut" therapiert, im Gegensatz zu nur 60% der Pentazocin Gruppe.

In der Abschlußbeurteilung durch die Patienten kommt dieser Unterschied nicht zum Ausdruck, obgleich bei Differenzierung zwischen "gutem" und "sehr gutem" Abschlußurteil in der Zomepirac 50 mg Gruppe zweimal und in der Zomepirac 100 mg Gruppe dreimal soviel Patienten ihr Analgetikum mit "sehr gut" beurteilen im Vergleich zu Pentazocin.

5.4. Behandlungsabbruch, Nebenwirkungen, Wirkungsmechanismus

Die statistische Auswertung der Daten ergab, daß die Häufigkeit von Nebenwirkungen und Behandlungsabbruch unabhängig von der Art der Therapie ist, jedoch zeigt die Analyse der Art und Schwere und Anzahl der limitierenden Nebenwirkungen, daß Pentazocin weniger annehmbar ist als Zomepirac.

Die Behandlung mit Pentazocin wurde wegen starker Nebenwirkungen oder ungenügender analgetischer Wirksamkeit in zehn Fällen abgebrochen, beim Zomepirac waren es in beiden Dosierungen zusammen sechs Fälle.

Möglicherweise ist der schnelle Wirkungseintritt des Zomepirac vorteilhaft, vielleicht ist die orale analgetische Potenz des Pentazocin in einzelnen Fällen ungenügend, die ja nur 40 % der parenteralen beträgt (Schrör 1980).

Denkbar wäre ebenfalls, daß die antipyretische, antiphlogistische und antiödematöse Zusatzwirkung des Zomepirac gerade bei der besonderen Schwellungsbereitschaft im Kiefer-Gesichtsbereich ein Plus darstellt, wobei zusätzlich durch reversible Plättchenfunktionsstörung die Fließeigenschaft des Blutes verbessert und so für einenbesseren Abtransport der Schlackenprodukte aus dem Wundbereich gesorgt wird (Mielke et al. 1980).

Das Spektrum der Nebenwirkungen deckte sich mit dem aus der Literatur bekannten der Opiatantagonisten (Kuschinsky 1974, Habermann 1975).

Die Verwandtschaft des Zomepirac zu den nichtsteroidalen Antirheumatika und Analgetika, die ihre Wirkung durch Hemmung der Prostaglandin-Synthese entfalten, erkennt man an charakteristischen Nebenwirkungen. Beschwerden des Gastro- Intestinaltraktes rangieren an erster Stelle. Sie reichen von Völlegefühl über Magendruck bis zu krampfartigen Magenschmerzen und machten zusammen 50% der Nebenwirkungen aus. Provoziert wurden Magen- Darmbeschwerden auch dadurch, daß die Mehrzahl der Patienten hochdosiert antibiotisch behandelt wurde und gleichzeitig "klar-flüssige" Kost erhielt.

Zwei Patienten klagten über Müdigkeit, was möglicherweise eine Bestätigung für den dualen Wirkungsmechanismus des Zomepirac ist: einerseits Hemmung der peripheren Prostaglandin-Synthetase, andererseits Penetration ins ZNS und Hemmung der zentralnervösen Prostaglandin-Synthetase.

Dieser Wirkungsmechanismus ist völlig verschieden von dem

der Opiate, da Zomepirac keine Abhängigkeit erzeugt, eine grundsätzlich andere Strukturformel besitzt und durch Naloxon nicht antagonisierbar ist.

Inwieweit die Wirksamkeit des Zomepirac durch gleichzeitige Gabe von Tranquilizern und Neuroleptika gesteigert werden kann bzw. Analgetikum eingespart werden kann mit dem Vorteil der Reduktion der Nebenwirkungen, muß weiteren Studien vorbehalten bleiben.

6. Zusammenfassung

1. In der randomisierten Doppelblindstudie mit wiederholten Einzelgaben von 50 mg und 100 mg Zomepirac und 50 mg Pentazocin betrug die durchschnittliche Dosis pro Behandlungstag 2,3 bis 3,5 Kapseln.

2. Die während der Prüfung festgestellten Änderungen von Blutdruck, Puls- Atemfrequenz und der Laborwerte lagen im Bereich der Norm.

3. Hinsichtlich der Verträglichkeit, der analgetischen Wirksamkeit und im Gesamturteil durch Patienten und Untersucher ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Klinisch gesehen, ist Zomepirac dem Pentazocin überlegen, was bei größeren Fallzahlen auch mathematisch eventuell bestätigt worden wäre.

4. Gewöhnung und Entzugserscheinungen wurden in keinem Fall beobachtet.

5. Ungewöhnliche Blutungen traten nicht auf.

6. Zomepirac stellt also ein sehr wirksames, gut verträgliches und nicht narkotisierendes Analgetikum zur Behandlung schwerer und schwerster Schmerzen dar. Es kann als Fortschritt in der Schmerztherapie gesehen werden.

7. Dankvermerk

Herrn Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer danke ich für die Möglichkeit, die Studie an seiner Klinik durchführen zu können.

Herrn Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle danke ich für die Überlassung des Themas, sowie die wertvollen Hinweise während der Fertigstellung der Arbeit.

Die Wirtschaftsmathematik AG Zürich führte die statistische Auswertung durch.

Frau Sakowski und Herr Greiner sorgten für die reibungslose Verbindung zur Cilag AG.

Herrn Dr. Liebig und Herrn Dr. Rieth danke ich für die enge Kooperation während der klinischen Prüfung.

Mein Bruder Guido gab Abbildung und Tabellen zeichnerischen Schliff.

Zuletzt schulde ich meiner Frau Anne besonderen Dank. Sie hat mich stets während Studium und Promotion unterstützt und motiviert. Sie war das Bindeglied zwischen dem häufig abwesenden Vater und Nils und Jan und gab uns ein freundlich-fröhliches und zufriedenes Zuhause.

8. Literaturverzeichnis

Andelmann,S. et al.: A double-blind crossover comparison of zomepirac and placebo in pain secondary to osteoarthritis of the knee
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) 364-370

Baird,W.M., Turek,D.: Comparison of zomepirac, APC with codeine and placebo in the treatment of moderate and severe postoperative pain
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 243-249

Beaver,W.T.: Zomepirac, an overview-concluding remarks of the symposion chairman
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) 422-424

Bonica, J.J.: Editorial
Triangel 20 (1981) Nr. 1/2 1-6

Brückmann,J.U.: Neurologische Aspekte der Schmerzbehand - lung mit Zomepirac
Therapiewoche 32 (1982) 5422-5426

Cooper,S.A. et al: An analgesic potency assay comparing zomepirac sodium and aspirin
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 230-242

Cooper,S.A.: Efficacy of zomepirac in oral surgical pain
J.Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 292-297

De Andrade et al.: Clinical comparison of zomepirac with pentazocin in the treatment of postoperative pain
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) 98-101

Diamond,S.: Zomepirac in the symptomatic of muscle contraction headache
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 289-302

Elbaz,J.S., Bernard,A.: A controlled repeat-dose compari - son of zomepirac and clometacin in pain after plastic surgery
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 303-308

Feldmann,H.U.: Zomepirac-Natrium ist insbesondere auch zur Minderung der Schmerzentstehung bei primärer, sekundärer und IUP-sekundärer Dysmenorrhoe geeignet
Therapiewoche 32 (1982) 5441-5443

Feldmeier,Chr., Wunderlich, E.: Zomepirac (Zomax^{R}) vs. Pentazocin nach handchirurgischen Eingriffen
Therapiewoche 32 (1982) 4944-4949

Forrest,W.H.: Oral zomepirac and intramuscular morphine in postoperative pain
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 259-260

Habermann,E.: Spezielle Pharmakologie
HT Basistext 1975

Hagen,M.: Zomepirac in der Behandlung orthopädischer Schmerzbilder
Therapiewoche 32 (1982) 4929-4932

Honig,St.: Preliminary report: long term safty of zomepirac
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 392-396

Honig,W.J.: Pain model after meniscectomy
Europ. J. Rheumat. and Inflamm. 4 (1981) 448-449

Johnson,P.C.: A comparison of the effects of zomepirac and aspirin on fecal blood loss
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 406-408

Klinische Dokumentation Cilag GmbH 1981

Knüse,O.: Analgetische Therapie mit Zomepirac (Zomax^{R}) im Vergleich zu Metimazol bei Arthrosen. Eine kontrollierte Doppelblindstudie.
Therapiewoche 32 (1982) 4933-4938

Levin,M.H.: Relative potency assay comparing zomepirac sodium,propoxyphen napsylate, propoxyphen napsylate with acetaminophen, codeine and placebo in patients with episiotomy pain
Clin. Pharmacol. Therap. 23 (1978) 118

Kuschinsky,G. et al.: Pharmakologie
Thieme 1975

Mayer,T.G. et al.: Clinical evaluation of zomepirac in the treatment of acute othopedic pain
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 285-291

McMillen,J.I. et al.: Treatment of chronic orthopedic pain with zomepirac
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 385-391

Melisch,D.R. et al.: Clinical comparison of zomepirac with APC/codeine in the treatment of pain following oral surgery
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 271-278

Meissner,F.M.: Multizentrische Feldstudie mit Zomepirac in Deutschland. Ein Überblick.
Therapiewoche 32 (1982) 4920-4922

Messer,R.H. et al.: Clinical evaluation of zomepirac and APC with codeine in the post partum episiotomy pain
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 279-284

Mielke,C.H. et al.: Effects of zomepirac on hemostasis in healthy adults and platelet function in vitro
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 409-418

Minn,F.L. et al.: Zomepirac and warfarin: a clinical study to determine if interaction exists
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 418-421

Muschek,L.D. et al.: Zomepirac: Parmakologie, Pharmekokinetik, Metabolismus
Therapiewoche 32 (1982) 5405-5416

Muschek,L.D. et al.: Review of the pharmacokinetics and metabolism of zomepirac in man and animals
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 223-229

O'Brien,C.P. et al.: Evaluation of withdrawal symptoms following chronic zomepirac administration
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 397-400

Pruss,T.P. et al.: Evaluation of the analgesic properties of zomepirac
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 216-222

Rau,R.: Zomepirac in der Behandlung rheumatischer und postoperativer Schmerzen
Therapiewoche 32 (1982) 5416-5421

Reuteler,H.: Experimental separation of analgesic and antiphlogistic and antipyretic drug effects
Europ. J. Rheumat. and Inflamm. 4 (1982) 429-432

Ruoff,G. et al.: Long term safety of zomepirac: a double blind comparison with aspirin in patients with osteoarthritis
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 377-384

Sitzmann,F.: Zomepirac (Zomax^{R}) nach kieferchirurgischen Eingriffen. Eine Doppelblindstudie.
Therapiewoche 32 (1982) 4939-4943

Stambough,J.H. et al.: Double-blind comparison of zomepirac and oxycodon with APC in cancer pain
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 261-270

Steele,C.E.: Kontrollierte klinische Prüfungen mit Zomepirac in Großbritannien
Therapiewoche 32 (1982) 5427-5432

Steele,C.E.: Erfahrungen mit Zomepirac in Großbritannien
Therapiewoche 32 (1982) 5432-5441

Stewart,P.E.: A comprehensive approach to the development of a new potent and versatile analgesic: zomepirac sodium
Europ. J. Rheumat. and Inflamm. 4 (1981) 462-468

Schrör,K.: in Schmerz hrsgg. von R. Frey
Aesopus Verlag 1980

Wallenstein,S.L. et al.: Relative analgesic potency of oral zomepirac and intramuscular morphine in cancer patients with postoperative pain
J. Clin. Pharmacol. 20 (1980) Part 2 250-258

Wörz,R.: Schmerz als Phänomen in Schmerz hrsgg. von R.Frey
Aesopus Verlag 1980

Zimmermann,M.: Physiologische Mechanismen von Schmerz und Schmerztherapie
Triangel 20 (1981) Nr. 1/2 7-19

Zomax Wissenschaftlicher Prospekt

9. Lebenslauf

Am 18.2.53 wurde ich, Rainer Börsting, als erstes Kind des kaufmännischen Angestellten Ludwig Börsting und seiner Ehefrau Gertrud, geb.Terfort, in Ahaus geboren.

Ostern 1959 wurde ich in die Volksschule am Bernsmannskamp in Ahaus eingeschult. Ab Ostern 1963 besuchte ich das Gymnasium in Ahaus, an dem ich als Schüler des altsprachlichen Zweiges im Mai 1971 die Reifeprüfung bestand.

Im WS 1971/72 besuchte ich die PH in Münster.

Vom Sommersemester 1972 an studierte ich Medizin an der Westfälischen-Wilhelms Universität Münster.Im Mai 1978 bestand ich die Ärztliche Prüfung und promovierte zum Doktor der Medizin.

Den Grundwehrdienst als Stabsarzt leistete ich vom Juni 1978 bis August 1979 ab.

Vom September 1979 bis Mai 1980 arbeitete ich als Assistent am Pathologischen Institut der Städt.Kliniken Esslingen, Direktor Prof.Dr.G.Schneider.

Im April 1980 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen auf. Die Zahnärztliche Prüfung bestand ich am 8.10.83. Seit Juni 1980 bin ich als Wissenschaftlicher Angestellter mit halber Stelle an der Abteilung für Kiefer- Gesichtschirurgie an der Universität Tübingen beschäftigt, Direktor Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer.

Seit dem 22.8.79 bin ich verheiratet mit meiner Frau Anne, geb. Kaufmann. Wir haben zwei Kinder.